

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

HbF-haltige Erythrozyten im Blut von Schwangeren

Eine Untersuchung unter
Berücksichtigung des Krankengutes der
Universitäts-Frauenklinik Marburg

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
ANITA SCHMIDT
aus Heidelberg

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

HbF-haltige Erythrozyten im Blut von Schwangeren

Eine Untersuchung unter
Berücksichtigung des Krankengutes der
Universitäts-Frauenklinik Marburg

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
ANITA SCHMIDT
aus Heidelberg

Marburg 1977

Druck: Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg
am 15.4.77

Dekan: Prof. Dr. Neurath
Referent: Prof. Dr. Buchholz
Correferent: Prof. Dr. Huch

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	S. 5	
-Die Problematik des Morbus haemolyticus		
-Die Entdeckung des Rh-Faktors und seiner praktischen Bedeutung für die Entstehung der Erythroblastose		
-Die immunologischen Vorgänge bei der Pathogenese des Morbus haemolyticus		
-Die Trennungsfunktion der Plazenta		
-Feto-maternale Mikrotransfusionen unter der Geburt		
-Kontakt zwischen kindlichem und mütterlichem Blut während der Schwangerschaft		
-Untersuchungsmethoden zur Differenzierung zwischen fetalem und adultem Blut		
-Ergebnisse anderer Autoren zum Thema Mikrotransfusion während der Gravidität		
-Eigene Untersuchungsmethoden		
2. METHODIK.....	S.10	
2.1 Vorbereitung der Ausstriche		
2.3 Herstellung der Präparate		
2.3 Beurteilung der Präparate		
2.4 Auszählung der Präparate		
2.5 Fehlerquellen der Methode und der Interpretation		
3. KRANKENGUT UND FRAGESTELLUNG.....	S.17	
4. ERGEBNISSE.....	S.18	
Graphiken und Bildmaterial.....		S.23
5. DISKUSSION.....	S.26	
5.1 Praktische Bedeutung der durchge-		

föhrten Untersuchung

5.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Autoren

5.3 Ursprung der HbF-Zellen im mütterlichen Kreislauf

5.4 Plazentaveränderungen und Mikrotransfusion in der Schwangerschaft

5.5 Konsequenzen eines positiven HbF-Zellbefundes anhand eines Fallberichtes

6. ZUSAMMENFASSUNG.....S.36

7. LITERATURVERZEICHNIS.....S.37

1. EINLEITUNG

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einer Untersuchungsreihe über fetale Erythrozyten im Blut schwangerer Frauen. Vom Kind auf die Mutter übergetretene rote Blutkörperchen können bei Unterschieden der Blutgruppen eine Antikörperbildung seitens der Mutter in Gang setzen. Der praktische Bezug der Untersuchung ist daher im Problemkreis der kindlichen Erythroblastose anzusiedeln.

Die Problematik des Morbus haemolyticus neonatorum beschäftigt die Menschheit offenbar schon seit dem Altertum: Bereits Hippokrates beschreibt 400 v.Chr. einen Hydrops congenitus universalis, das wohl am längsten bekannte Phänomen aus dem Formenkreis der Erythroblastose. Weitere Einzelberichte existieren aus dem 17., 18. und 19. Jahrhundert (58).

Aber erst mit der Entdeckung des Rh-Faktors durch WIENER und LANDSTEINER im Jahre 1940 (70) und mit dem Erkennen seiner Bedeutung für die Entstehung des Morbus haemolyticus neonatorum durch LEVINE 1941 (41) konnte die Pathogenese dieses Krankheitsbildes geklärt werden.

Folgende immunologische Vorgänge liegen zugrunde:
Hat der Fetus vom Vater die Eigenschaft "Rh positiv" geerbt, während die Mutter "rh negativ" ist, so besteht die Möglichkeit, daß bei einem Übertritt von kindlichen Erythrozyten in das mütterliche Blut die Mutter Antikörper gegen den kindlichen Blutfaktor bildet. Diese Antikörper sind aufgrund ihrer kleinen Molekulargröße in der Lage, die Plazenta zu passieren, auf den Fetus überzutreten und diesen zu schädigen. Bei einer Erythroblastose durch Unverträglichkeit im ABO-System ist der Vorgang derselbe: Feten mit der Blutgruppe A, B oder AB können durch entsprechende An-

tikörper der Mutter (Anti-A, Anti-B) geschädigt werden. Während bei der rh-negativen Mutter ein Kontakt zu Rh-positiven Erythrozyten vorausgegangen sein muß, bevor sie beginnt, Antikörper zu bilden, besitzt die Mutter mit der Blutgruppe O ihre Anti-A- bzw. Anti-B-Isoagglutinine seit frühester Kindheit, ohne jemals Kontakt zu Blut oder Serum der Gruppe A bzw. B gehabt zu haben. Die Bildung der Agglutinine wird durch Kolibakterien im Darm induziert. Sie sind allerdings nicht in der Lage, die Plazenta zu passieren und das Kind zu schädigen. Dies vermögen lediglich Lysine, welche durch Umwandlung aus den Agglutininen entstehen. Hierzu bedarf es aber - ebenso wie bei der Sensibilisierung im Rh-System - eines Kontaktes mit dem Antigen (29).

Was nun den für die Sensibilisierung im Rh-System notwendigen Kontakt zwischen kindlichem und mütterlichem Blut angeht, so sind in der Regel beide Kreisläufe für die Dauer der Schwangerschaft durch die Plazentarschranke voneinander getrennt. Diese erlaubt zwar den Austausch von Blutgasen, kleineren Proteinfractionen usw., nicht aber von zellulären Elementen. Vor allem zu Beginn der Schwangerschaft mißt die Trennschicht zwischen mütterlichem und kindlichem Blut (fetale Kapillarwand, Stroma der Zottenbäumchen, Langhanssche Zellschicht und Syncytium) etwa 20 - 30 μ m (nach MARTIUS). Aber auch in späteren Stadien der Gravidität - kurz vor der Geburt ist die obengenannte Trennschicht durch Materialabbau in der Langhanszell- und Syncytialschicht allerdings bis auf 2 - 3 μ m verdünnt - besteht noch eine klare Trennung zwischen dem mütterlichen und dem kindlichen Blutkreislauf (7).

Man begnügte sich deshalb zunächst damit, feto-mater-nale Transfusionen unter der Geburt als Ursache der Sensibilisierung im Rh-System anzunehmen. Diese machten es auch begreiflich, daß im Falle einer Rhesusin-

kompatibilität erst das zweite Kind durch mütterliche Antikörper geschädigt wurde, während das erste gesund blieb.

Im Gegensatz dazu hatte DIENST (31) bereits 1905 - allerdings rein theoretisch und in anderem Zusammenhang, nämlich in einer Studie über die Ursachen der Eklampsie - den Gedanken, daß schon in der Schwangerschaft kindliches Blut in den Kreislauf der Mutter übertreten könnte.

Später erbrachten KLINE(1948) (37) sowie BICKENBACH und KIVEL(1950) (75) den Beweis dafür, daß auch während der Schwangerschaft fetο-maternale Mikrotransfusionen möglich sind. Die von ihnen untersuchten Plazenten wiesen zahlreiche Zottenrupturen sowie Anzeichen fetaler Blutungen in die mütterlichen intervillösen Räume auf. Aber BICKENBACH und KIVEL schlossen auch einen Übertritt "per diapedesin" nicht aus. Nach Angaben von PSCHYREMBEL (48) treten gleichfalls die roten kindlichen Blutzellen "per rhexin oder per diapedesin" ins Blut der Mutter über.

1946 wurde von NAESLUND und NYLIN (45) nachgewiesen, daß in materno-fetaler Richtung ebenfalls ein Übertritt von Zellen möglich ist.

RUCKNAGEL und CHERNOFF (51) konnten eine Erhöhung des fetalen Hämoglobins bei graviden Frauen nachweisen.

Zwei grundsätzlich verschiedene Untersuchungsmethoden stehen zur Verfügung, um fetales Hämoglobin bzw. fetale Erythrozyten im Blut Erwachsener nachzuweisen:

- a) quantitative Hämoglobinbestimmungen mit Hilfe von Antiseren, Elektrophorese, Säulenchromatographie oder aufgrund der unterschiedlichen Alkaliresistenz der einzelnen Hb-Arten. Die Alkalidenaturierungsmethode wurde bereits 1866 von KÜRBER (38) entdeckt.

- b) die Darstellung HbF-gefüllter Erythrozyten. Auch hier gibt es mehrere Möglichkeiten(7). Die größte Bedeutung erlangte aber die 1957 von KLEIHAUER, BRAUN und BETKE beschriebene Säureelutionsmethode (34).

Seit der Veröffentlichung dieses letztgenannten Verfahrens tauchen in den folgenden Jahren immer häufiger Untersuchungsreihen über die Anwesenheit fetaler roter Blutkörperchen oder die Höhe des HbF-Gehaltes im Blut von Schwangeren auf (6, 28, 19, 44, 21, 15, 22). Dabei schwanken jedoch die Ergebnisse in weitem Bereich: zwischen 11% (64) und 78% (22) liegen die Prozentzahlen der untersuchten Frauen, bei denen HbF-Zellen gefunden werden.

Auch bezüglich des HbF-Anteils in den einzelnen Abschnitten der Schwangerschaft stehen sich gegenteilige Meinungen gegenüber: so gibt es Autoren, die mit Fortdauer der Gravidität steigende (15), andere, die gleichbleibende (21,6) oder gar sinkende Werte (28) finden.

Wir bedienten uns bei unseren Untersuchungen gleichfalls der von KLEIHAUER, BRAUN und BETKE angegebenen Säureelutionsmethode zur Darstellung fetaler Erythrozyten. Sie ist die am wenigsten aufwendige und hat gegenüber dem quantitativen HbF-Nachweis einen großen Vorteil: Sie erfaßt die einzelne HbF-gefüllte Zelle, während man bei der Hb-Bestimmung von ohnehin schwankenden Normalwerten ausgehen muß, also einen ungenaueren Überblick erhält.

Eine modifizierte Elutionsmethode liegt auch der Schnellmethode der Firma BOEHRINGER MANNHEIM zugrunde (s. dazu Kapitel über Methodik). Dabei stehen die nach ihr behandelten Präparate den in der klassischen Weise angefertigten in nichts nach - sowohl die Elution wie die Färbung betreffend. Im Gegenteil er-

scheint uns dabei die Differenzierung der fetalen Erythrozyten sogar einfacher: während man mit den nach der ursprünglichen Technik gefertigten Blutausstrich-Präparaten vor dem Problem steht, eindeutig rotgefärbte Zellen von einer mehr oder minder rosa schimmernden Umgebung abzugrenzen, zeigen die Schnelltest-gefärbten Ausstriche einen bräunlichen Grundton, von dem sich die nichteluierten HbF-Zellen wesentlich besser abheben.

2. METHODIK

Zur Untersuchung gelangten Blutaussstriche von Schwangeren. Sie wurden zum größten Teil gemäß der von LORBEER und SCHNEIDER (43) modifizierten Säureelutionsmethode behandelt. Etwa 50 Ausstrichpräparate eluierten und färbten wir jedoch mit der BIOCHEMICA-TEST-KOMBINATION "Fetales Hämoglobin - Schnellmethode" von der Firma BOEHRINGER MANNHEIM.

2.1 Vorbereitung der Ausstriche

Aus der Fingerbeere entnommenes Kapillarblut wird so dünn und gleichmäßig wie möglich auf fabrikneue, fettfreie Objektträger ausgestrichen und ca. 15 - 20 Minuten an der Luft getrocknet.

2.2 Herstellung der Präparate

a) Fixierung, Elution und Färbung nach der Säureelutionsmethode von LORBEER und SCHNEIDER

Benötigte Reagenzien:

1. 80-prozentiger Methylalkohol
2. McIlvaine-Puffer (=Elutionslösung) auf 37°C
3. Hämatoxylin sauer nach Ehrlich
4. 0,1-prozentige wäßrige Erythrosinlösung (Erythrosin - Merck)

Herstellung des Zitronensäurephosphat-Puffers nach McIlvaine (pH 3,2):

Stammlösung I : $0,2 \text{ m Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{ H}_2\text{O}/1$

Stammlösung II: $0,1 \text{ m Zitronensäure} = 21,01 \text{ g Zitronensäure DAB}_6/1$

Mischungsverhältnis für pH 3,2:

Lösung I = 24,7 ml

Lösung II = 75,3 ml

Nach 5-minütiger Fixierung in 80-prozentigem Methylalkohol werden die Ausstriche unter fließendem, kaltem Wasser abgespült und getrocknet, was etwa 20 Minuten dauert.

Ganz vereinzelt haben wir von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, Ausstriche 24 bis 48 Stunden im Kühlschrank aufzubewahren. In Übereinstimmung mit M.BRAUN (7) wurde danach zwar eine etwas verminderte Elutionsfähigkeit der mütterlichen Erythrozyten festgestellt, doch war es u.E. nicht unmöglich, auch diese gelagerten Präparate noch sicher zu beurteilen.

Für die Elution wird ein Becherglas ca. 4,5 cm hoch mit McIlvaine-Pufferlösung gefüllt und im Wasserbad auf 37°C erwärmt. Dann stellt man die fixierten, trockenen Ausstriche senkrecht in die Lösung. Nach 3 Minuten hebt man sie einmal vorsichtig heraus und stellt sie sofort wieder zurück ins Glas. Dieses Vorgehen hat eine gleichmäßigere Elution zur Folge. Nach insgesamt 6 Minuten nimmt man die Präparate aus der Pufferlösung und spült sie 5 Minuten lang unter kaltem, fließendem Wasser.

Gleich anschließend färbt man die Blutaussstriche 5 Minuten lang mit Hämatoxylin sauer nach Ehrlich, spült erneut 5 Minuten unter kaltem Wasser und schließt daran ein 4 Minuten dauerndes Färbebad in 0,1-prozentiger Erythrosinlösung an. Der Flüssigkeitsspiegel in den Färbeküvetten wird stets etwa 1/2 cm höher eingestellt als in dem Becherglas mit der Pufferlösung (s. dazu Kapitel über Beurteilung der Präparate). Ist dies geschehen, spült man nochmals kurz und gründlich unter fließendem Wasser ab und läßt die Ausstriche - möglichst in senkrechter Stellung - an der Luft trocknen.

b) Fixierung, Elution und Färbung nach der Schnell-
methode der Firma BOEHRINGER

Benötigte Reagenzien:

1. 80-prozentiger Äthylalkohol
2. Elutionslösung (Lösung I)
3. Färbelösung (Lösung II)

Zusammensetzung der Lösungen:

Lösung I : 14,8 mM FeCl_3 ; 16,5 mM Hämatoxylin

Lösung II: 0,1 g Erythrosin/100 ml

Nach 5-minütiger Fixierung in 80-prozentigem Äthylalkohol werden die Ausstriche unter fließendem, kaltem Wasser gespült und getrocknet. Für die Elution bringt man die Ausstriche 20 Sekunden lang in eine Färbeküvette mit Lösung I ein und spült sie anschließend wieder 5 Minuten unter kaltem, fließendem Wasser.

Das hierauf folgende Färbebad in Lösung II sollte unserer Meinung nach - entgegen der Gebrauchsanweisung, welche der Packung beiliegt - auf 3 - 4 Minuten ausgedehnt werden. Ferner ist es auch hier, wie unter a) beschrieben, ratsam, den Flüssigkeitsspiegel der Färbelösung höher zu wählen als den der Elutionslösung.

Nach der Färbung werden die Präparate kurz unter fließendem Wasser gespült und senkrecht zum Trocknen aufgestellt.

2.3 Beurteilung der Präparate

Die Beurteilung der Ausstriche erfolgt unter dem Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung. Zuerst betrachtet man in der gefärbten, aber nicht eluierten Zone die hier vorhandenen, durch Erythrosineinwirkung kräftig rot erscheinenden mütterlichen Erythrozyten. Diese können als Anhaltspunkt für das Aussehen fetaler Erythrozyten die-

nen, wie sie eventuell im eluierten Teil des Präparates gefunden werden.

Anschließend beginnt man mit der eigentlichen Durchmusterung der Ausstriche, die am besten in senkrechten Bahnen vorgenommen wird. Die mütterlichen Erythrozyten erscheinen als leere Kreise oder blaßgraue Schatten, da sie aufgrund der Elution kein HbA mehr enthalten. Leukozyten zeichnen sich durch blaue Kernfärbung aus (Hämatoxylin). Fetale Erythrozyten hingegen erkennt man an der deutlich roten Farbe. Auch sind sie manchmal etwas größer als die adulten Erythrozyten. Zu Anfang macht es Schwierigkeiten, Retikulozyten von HbF-Zellen zu unterscheiden. Man findet jedoch bei den ersteren - gegebenenfalls bei Kontrolle mit 400-facher Vergrößerung - eine deutliche Granulierung, die bei den fetalen Zellen fehlt.

Um möglichst genaue Ergebnisse zu bekommen, ist es erforderlich, den ganzen Ausstrich durchzumustern. Wir benötigten dazu etwa 15 Minuten Zeit pro Präparat. Wenn dabei keine oder eine einzige HbF-Zelle gefunden wird, kann man die Diagnose "negativ" stellen (22,28). Werden nur ganz vereinzelt, d.h. über den ganzen Ausstrich verteilt 2 - 9, fetale Erythrozyten gefunden, so ist dieser "Spurenbefund" mit $\leq 0,01\%$ zu bewerten. Finden sich aber noch mehr HbF-Zellen, so werden sie, wie folgt, ausgezählt.

2.4 Auszählung der Präparate

Die Auszählung erfolgt gemäß der von LORBEER und SCHNEIDER (28) entwickelten Methode. Benötigt werden dazu ein Okular mit eingearbeitetem Mikrometernetz sowie ein Deckglaszählnetz. Das Okularmikrometernetz besteht aus 10 x 10 Quadraten, das Deckglaszählnetz aus 3 x 3 Quadraten B und einem kleinen Quadrat A. Die Fläche eines Quadrates B enthält 400 mal die Fläche eines Quadrates A. Die Fläche des durch die 3 x 3 B-Felder gebildeten

Quadrates ist C. Zur Justierung des Zählsystems wird das Deckglaszählnetz mit der eingeschliffenen Seite nach unten auf den Ausstrich gelegt. Unter Verwendung eines 40-fach vergrößernden Objektivs wird anschließend das Okular mit dem Mikrometernetz durch Hineinschieben bzw. Herausziehen des Tubus so eingestellt, daß sich die Fläche des Netzes genau mit der eines kleinen Quadrates A deckt.

Nun zählt man zunächst die roten Zellen in den großen Quadraten B. Je nach Anzahl der gefundenen Zellen werden ein, vier oder alle neun B-Felder ausgezählt. Die HbA-Zellen zählt man im Okularmikrometernetz und setzt sie zu den fetalen Erythrozyten in Relation. Dazu muß man sie mit dem Faktor 400 multiplizieren und ggf. zusätzlich mal 4 (bzw. mal 9) nehmen. Der erhaltene Wert wird in Promille angegeben.

Beispiel: in 4 Quadraten B werden 15 rote Zellen gefunden. Im Okularmikrometernetz finden sich 300 weiße Zellen.

$$\frac{15 \cdot 1000}{300 \cdot 400 \cdot 4} = 0,031 \approx 0,03 \%$$

Die Umrechnung in ml erfolgt in Anlehnung an andere

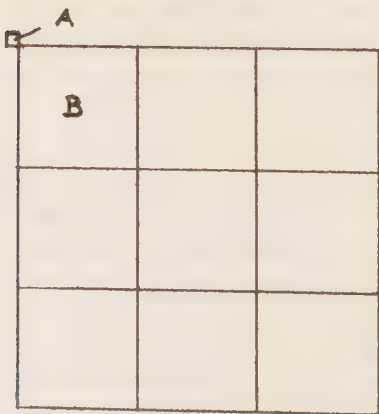


Abb.1: Deckglaszählnetz

Autoren (19,43) mit dem Faktor 5. Dabei wird bei der Mutter eine Blutmenge von 5 l angenommen.

2.5 Fehlerquellen der Methode und der Interpretation

- a) 1. Sowohl falsch positive wie auch falsch negative Diagnosen bei der Beurteilung der Präparate können, wie M.BRAUN (7) fand, durch Abweichungen von den oben angegebenen Elutions- und Färbezeiten zustandekommen.
2. LORBEER und SCHNEIDER selbst sagen über die Genauigkeit ihrer Zählmethode, daß nach einiger Übung verschiedene Untersucher im selben Blutaussstrich dieselben Promillewerte finden, "wobei die Streubreite $\pm 15\%$ im allgemeinen nicht überschreitet" (43).
- b) Wurde ein Präparat als negativ eingestuft, so kann dennoch nicht mit hundertprozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden, daß eine fetomaternale Mikrotransfusion stattgefunden hat:
 1. Der Einstrom kann so gering sein, daß sich gerade im untersuchten Ausstrich keine fetale Zelle fand (72).
 2. Auch der Fetus bildet HbA. Zwar besitzt er nicht zwei streng getrennte Zellpopulationen, sondern der einzelne Erythrozyt kann sowohl fetales als auch adultes Hämoglobin enthalten. Aber gerade in den letzten Monaten der Schwangerschaft kommen bis zu 20% reine HbA-Zellen und bis zu 30% HbA vor.
- c) Falsch positive Ergebnisse können dadurch zustandekommen, daß auch der Erwachsene HbF bildet, und zwar im Normalfall 0,05% - 0,8%. Überdies sind aber die HbF-Werte bei Schwangeren er-

hört, und auch bestimmte hämatologische Erkrankungen wie die Thalassämie oder die Sphärozytose gehen mit einer Erhöhung des HbF einher (7,35,44). So können durchaus einzelne HbF-Zellen gefunden werden, die nicht vom Fetus stammen.

Wir müssen also folgendes festhalten:

Man kann mit der oben angegebenen Methode zwar die Anwesenheit von Zellen feststellen, die vollständig oder größtenteils mit HbF beladen sind. Jedoch ist damit keine verbindliche Aussage über deren Herkunft zu machen.

3. KRANKENGUT UND FRAGESTELLUNG

Wir untersuchten das Kapillarblut von Schwangeren, die in den Jahren 1972 - 1974 Patientinnen der Universitäts-Frauenklinik in Marburg waren. Es wurden dabei alle Zeitabschnitte der Schwangerschaft berücksichtigt und insgesamt 243 Blutausstrich-Präparate hergestellt und befundet. 38 Ausstriche entfielen dabei auf das erste, 61 auf das zweite und 144 auf das dritte Trimenon der Schwangerschaft.

In Anlehnung an HELLER und PFLEIDERER (28) definieren wir

mens I	- IV	als 1. Trimenon
mens V	- VII	als 2. Trimenon
mens VIII	- X	als 3. Trimenon

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragen:

- A Bei wieviel Prozent der schwangeren Frauen findet man HbF-Zellen, und welchen Schwankungen ist der HbF-Zellgehalt des mütterlichen Blutes während der Schwangerschaft unterworfen?
- B Welchen Einfluß hat das ABO-Blutgruppen-System auf die Häufigkeit positiver HbF-Zellbefunde bei der Mutter?
- C Welche Folgen können sich für das Kind ergeben, falls es in der Schwangerschaft zu einer feto-maternalen Mikrotransfusion kommt?

4. ERGEBNISSE

Tabelle I gibt einen Überblick über die numerische Verteilung von positiven und negativen HbF-Zellbefunden in den einzelnen Schwangerschaftsmonaten. Unter a) sind die im ABO-System kompatiblen, unter b) die inkompatiblen Fälle zusammengefaßt.

Monat	kein Ein- strom	$\leq 0,01\%$ =Spuren	sicher pos. = $> 0,01\%$	total
II	2	-	-	2
III	6	1	3	10
IV	7	7	1	15
V	3	2	-	5
VI	10	8	3	21
VII	12	9	-	21
VIII	15	10	2	27
IX	32	11	-	43
X	26	19	2	47
total	113	67	11	191

Tabelle Ia): Numerische Verteilung von positiven und negativen HbF-Zellbefunden bei Kompatibilität im ABO-System

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, daß die Spurenwerte von einigen Autoren zu

den positiven, von anderen zu den negativen Befunden gezählt werden.

Monat	kein Ein- strom	$\leq 0,01\%$ =Spuren	sicher pos. = $> 0,01\%$	total
II	2	-	-	2
III	3	2	-	5
IV	2	2	-	4
V	-	-	-	-
VI	2	2	1	5
VII	9	-	-	9
VIII	3	2	-	5
IX	5	1	1	7
X	11	4	-	15
total	37	13	2	52

Tabelle Ib): Numerische Verteilung von positiven und negativen HbF-Zellbefunden bei Inkompatibilität im ABO-System

Tabelle II enthält die prozentuale Aufteilung der positiven und negativen HbF-Zellbefunde auf die einzelnen Schwangerschaftsmonate bei bestehender ABO-Verträglichkeit. Sicher positive Befunde ergeben sich dabei in 5,8% aller Fälle (wenn man die Spurenbefunde zu den Negativwerten rechnet),

In den Fällen, in denen die Blutgruppen von Mutter und

Kind im ABO-System unverträglich sind, ergeben sich zu 3,8% eindeutig positive HbF-Zellbefunde - die Spurenwerte wieder als negativ eingestuft (s.Tab.Ib)!).

Monat	kein Ein- strom	$\leq 0,01\%$ =Spuren	sicher pos. = $> 0,01\%$
II	100	-	-
III	60	10	30
IV	46,5	46,5	7
V	60	40	-
VI	48	38	14
VII	57	43	-
VIII	56	37	7
IX	74	26	-
X	55	41	4

Tabelle II: Prozentuale Aufteilung von positiven und negativen HbF-Zellbefunden bei Kompatibilität im ABO-System

Sicher negative Befunde fanden wir bei den ABO-kompatiblen Schwangerschaften zu 59,1%, bei den inkompatiblen zu 71,2% - insgesamt in 61,8% aller untersuchten Fälle.

Tabelle III gibt bei bestehender ABO-Kompatibilität Aufschluß über die Verteilung der positiven HbF-Zellbefunde (numerisch und prozentual) auf die einzelnen Trimenons der Schwangerschaft.

	Anzahl 0,01%	Anzahl total	in %
1. Trimenon	4	27	15
2. Trimenon	3	47	6,5
3. Trimenon	4	117	3,0

Tabelle III: Numerische und prozentuale Verteilung der positiven Fälle auf die 3 Trimenons der Schwangerschaft bei ABO-Kompatibilität

Die Graphik 1⁺⁾ stellt das Gesamtkollektiv aller untersuchten Patientinnen dem verwertbaren Kollektiv gegenüber, bei dem die Blutgruppen von Mutter und Fetus im ABO-Gruppensystem kompatibel sind. Zum Zeitpunkt der Ergebnisauswertung hatten alle untersuchten Frauen bereits entbunden, sodaß die Blutgruppen auch der Kinder bekannt waren.

Graphik 2 zeigt auf, zu wieviel Prozent sich in den einzelnen Monaten der Schwangerschaft positive Befunde ergeben haben. Die höchsten Werte liegen im III. und VI. Monat. Im Verlauf der Gravidität scheint eine fallende Tendenz zu positiven Befunden zu bestehen.

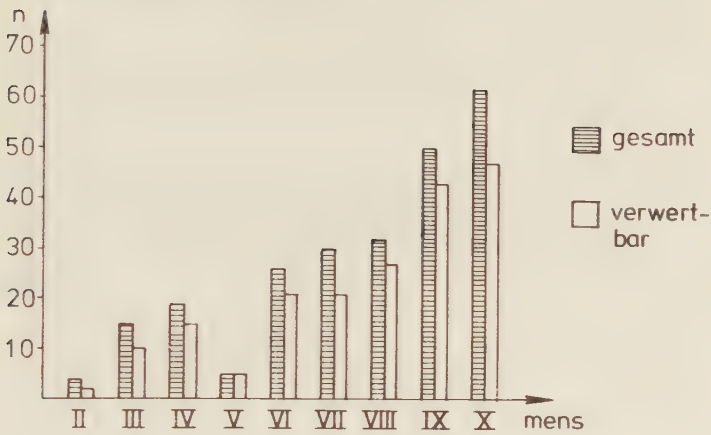
Aus Graphik 3 ist zu ersehen, wie sich die positiven HbF-Zellbefunde in ihrer Quantität auf die einzelnen Schwangerschaftsmonate verteilen. Der Gipfel scheint auch hier - wenn man von einem einzelnen hohen Wert in Mens X absieht - im VI. Monat zu liegen.

⁺⁾ Graphiken s.S.23 - 25

Zur Frage nach den Konsequenzen eines eindeutig positiven HbF-Zellbefundes soll hier ein Fall geschildert werden:

Patientin A.W., 34 J., Drittpara. Ihr Blutaussstrich wurde in der 16. Woche auf HbF-Zellen untersucht und war mit 0,06% positiv. Die Blutgruppe der Patientin war A₁ rh negativ. Der Schwangerschaftsverlauf blieb komplikationslos. Antikörper wurden nicht nachgewiesen. Einen Tag nach dem errechneten Geburtstermin erfolgte die Geburt eines reifen, gesunden Kindes mit der Blutgruppe A₁ Rh positiv. Sein direkter Coombs-Test blieb negativ. Am Tage der Geburt und zwei Tage später wurde das mütterliche Blut vom hiesigen Labor erneut auf HbF-Zellen untersucht. Das Ergebnis war beide Male negativ.

Graphik 1:



Graphik 2:



Text zu S.23:

Graphik 1: Gesamt- und verwertbares (kompatibles)
Patientinnenkollektiv

n = Anzahl der Frauen

mens = Monat der Schwangerschaft

Graphik 2: Prozentualer Anteil von positiven HbF-
Zellbefunden in Verteilung auf die ein-
zelnen Schwangerschaftsmonate

% = Prozent der von uns untersuchten
Fälle

mens = Monat der Schwangerschaft

Text zu S.25:

Graphik 3: Die Höhe des ermittelten HbF-Zellgehal-
tes bei den Positivbefunden und ihre Re-
lation zum Zeitpunkt der Blutentnahme

% = Höhe des HbF-Zellgehaltes

mens = Monat der Schwangerschaft

Abbildung 1: Blutausstrich einer schwangeren Frau

1: eluierter adulter Erythrozyt

2: nicht eluierter fetaler Erythrozyt

3: segmentkerniger Leukozyt

Graphik 3:

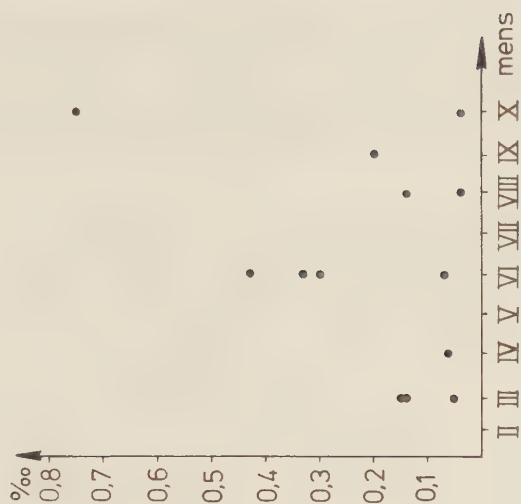
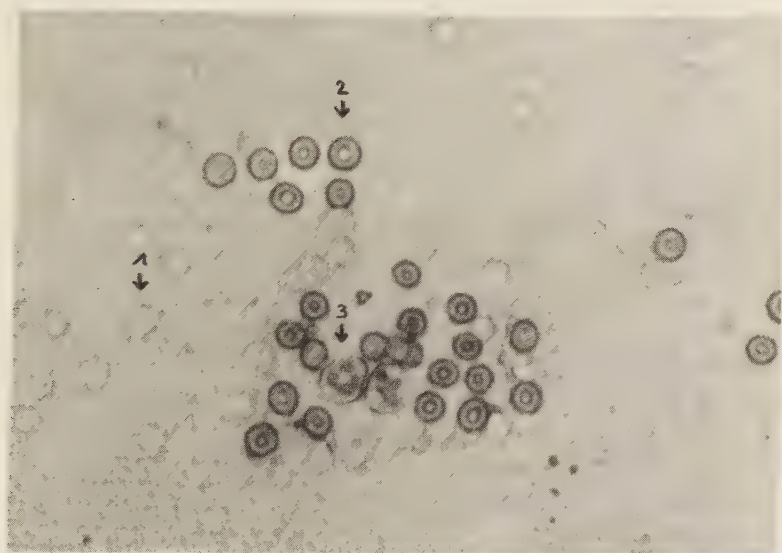


Abbildung 1:



5. DISKUSSION

5.1) Wir können festhalten, daß feto-maternale Blutübertritte in der Schwangerschaft nichts Außergewöhnliches sind: Bei rund 40% aller graviden Frauen lassen sich zumindest einzelne fetale Erythrozyten nachweisen. Worin liegt aber die praktische Bedeutung dieser Aussage?

Die Mikrotransfusionen können theoretisch im Falle einer Blutgruppenunverträglichkeit zur Sensibilisierung der Mutter und damit zur Erythroblastose des Kindes führen. Immerhin soll in der BRD in rund 10% aller Schwangerschaften eine entsprechende Rh-Konstellation vorliegen (9,58). Trotzdem erkranken bei gegebener Unverträglichkeit nur 4 - 5% der Kinder an einem Morbus haemolyticus neonatorum (30,58,61), und vor allem - es erkrankt in der Regel erst das zweite Kind. Während der ersten Schwangerschaft werden zwischen 3% und 11%, nach anderen Berichten sogar weniger als 1%, sensibilisiert (13,20,39).

Dafür gibt es mehrere Gründe:

A. Wir können heute davon ausgehen, daß Erstsensibilisierungen durch falsche Bluttransfusionen nicht mehr vorkommen. Es ist jedoch für die Sensibilisierung eine gewisse Menge Blut notwendig, um die Antikörperproduktion bei der Mutter überhaupt in Gang zu bringen. BETKE und NIERHAUS (6) sprechen von 0,1 ml bis 1,3 ml. In 88% der von ihnen beobachteten Fälle lag die in der Schwangerschaft transfundierte Blutmenge hingegen unter diesen Werten. Anderen Berichten zufolge soll das Sensibilisierungsrisiko allerdings auch bei Transfusionsmengen von 0,05 ml oder weniger noch 8% betragen (25,68). Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß eine Frau durch Mikrotransfusionen in ihrer ersten Schwangerschaft "ansensibilisiert" wird, d.h. mit dem kindlichen Antigen D in

Kontakt gerät, ohne nachweisbare Antikörper zu bilden (58). Kommt nun eine bereits ansensibilisierte Frau zum zweitenmal mit demselben Antigen in Berührung, so tritt der sogenannte "Booster-Effekt" ein: es genügt eine verschwindend kleine Menge, um jetzt einen massiven Anstieg des Antikörper-Titers zu bewirken.

B. Es fällt auf, daß bei Frauen mit der Blutgruppe O in der Schwangerschaft signifikant weniger fetale Zellen nachzuweisen sind als bei Trägerinnen anderer Blutgruppen. Das Gleiche gilt für andere Fälle mit erwiesener ABO-Inkompatibilität zwischen Mutter und Kind (6,7). Man nimmt dabei an, daß die in den Blutkreislauf dieser Mütter gelangenden fetalen Erythrozyten durch Isoagglutinine unwirksam gemacht werden, bevor ihr Antigen D in Erscheinung treten konnte. So sprechen viele Autoren direkt von einer Schutzfunktion der ABO-Inkompatibilität gegen das Auftreten der fetalen Erythroblastose (3,8,26,35, 47,58).

C. Nicht alle rh-negativen Frauen, bei denen Übertritte Rh-positiven Blutes nachgewiesen sind, werden sensibilisiert (58). BICKENBACH und KIVEL (75) setzen einen zusätzlichen Faktor - eine erhöhte Disposition der Mutter - zur Antikörperbildung voraus. SCHNEIDER nimmt an, daß eine optimale Antigenkonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt im Organismus erreicht werden muß, damit es zur Antikörperbildung kommt. Zu hohe und zu niedrige Antigenmengen haben dagegen nach Meinung dieses Autors eine Immuntoleranz zur Folge (59). In die gleiche Richtung führt die These von ROTHE (50): Trägt eine Rh-positive Schwangere einen rh-negativen weiblichen Fetus, so kann dieser Fetus auf dem Wege materno-fetaler Mikrotransfusionen bereits im Mutterleib Kontakt mit dem Rh-Antigen bekommen. Ist nun später aus dem rh-

negativen Feten eine erwachsene Frau geworden, die selbst schwanger wird, so verhält sie sich gegenüber einem Rh-positiven Schwangerschaftsprodukt aufgrund des frühen Antigenkontaktes immuntolerant. D. KUBLI und SPIELMANN (40) deuten eine weitere Möglichkeit an, die die Ausbildung einer fetalen Erythroblastose trotz Rh-Konstellation verhindert: ein zu großes Molekulargewicht der von der Mutter gebildeten Antikörper. In den Ausführungen der beiden Autoren heißt es: "Keineswegs sind alle Antikörper in der Lage, die Plazentarschranke zu durchbrechen." Zwar besteht die überwiegende Anzahl der Rh-Antikörper aus inkompletten nichtagglutinierenden "7 S Globulinen". Doch werden daneben auch komplette "19 S Globuline" gebildet, die nicht in der Lage sind, die Plazenta zu passieren.

Möglicherweise bergen Blutübertritte vom Fetus zur Mutter noch eine weitere Gefahr in sich: die Autoren VAN DE PUTTE, RENAER und VERMYLEN (67) sehen in einer feto-maternalen Transfusion von mehr als 1,0 ml während der Schwangerschaft die Gefahr einer sich entwickelnden Anämie des Fetus. Diese ist nicht hämolytisch, d.h. nicht durch eine Antigen-Antikörperreaktion, sondern tatsächlich durch den Blutverlust bedingt. Gleichartige Beobachtungen stammen von CHOWN, WIENER und GRIFFIN (13,23,71).

5.2) Vergleicht man die von uns gefundenen Prozentzahlen von HbF-Trägerinnen unter den Schwangeren mit den Werten anderer Autoren, so ergibt sich folgendes Bild: Wie schon in der Einleitung erwähnt, schwanken die entsprechenden in der Literatur angegebenen Zahlen im Bereich zwischen 11% und 78%. Unsere Gesamtzahl von rund 40% HbF-Trägerinnen paßt also gut in den Rahmen der anderen Untersuchungen hinein (s.Tab.IV).

Man muß jedoch gleich hinzufügen, daß eine solche Aus-

sage eine Reihe von Fehlinterpretationen und Mißverständnissen beinhalten kann:

A. Wie schon im Kapitel "Ergebnisse" erwähnt, gibt es Autoren, die Werte von weniger als 0,01% HbF-Zellen zu den Negativ- und andere, die diese zu den Positivbefunden rechnen. So stellt z.B. Tab.IV die Ergebnisse mehrerer Autoren einander gegenüber, bei denen die Spurenwerte zu den positiven Befunden zählen. Dagegen tendiert die neuere Literatur - etwa vom Jahre 1968 an - dazu, die Spurenbefunde nicht als positiv zu berücksichtigen (18,26,28,55,58). Die Begründung dafür ist die, daß diese Grenzfälle in zu hohem Maße von der Gründlichkeit und Erfahrung, aber auch von der subjek-

Autoren	1.Trimenon in %	2.Trimenon in %	3.Trimenon in %	total in %
Freese (1963)	41,0	44,0	44,0	43,8
Zipursky (1963)	12,0	10,0	11,0	15,8
Clayton (1964)	5 - 10	-	-	19,6
Dietrich (1964)	-	-	-	69,2
Gordon (1966)	18,0	60,5	78,0	ohne Angabe
Betke (1968)	31,0	33,0	29,0	30,8
selbst	42,2	41,0	36,1	38,2

Tabelle IV: Verteilung positiver HbF-Zellbefunde in Prozenten bei verschiedenen Autoren

tiven Beurteilung des einzelnen Untersuchers, abhängig sind und insofern keine exakt vergleichbaren Ergebnisse vorgelegt werden können. Daher lautet es auch in dem 1973 von der DFG herausgegebenen Forschungsbericht "Rhesusfaktor negativ": "In den ersten Untersuchungsreihen hatten die Teilnehmer des Gemeinschaftsprogrammes versucht, negative von Spurenbefunden zu unterscheiden. Mit zunehmender Erfahrung bei der HbF-Zählung wurde jedoch erkannt, daß bei sorgfältigem und längerdauerndem Suchen fast in jedem Blutausstrich vereinzelte Zellen gefunden werden können, die von einer HbF-Zelle nicht zu unterscheiden sind. So wurden spätestens seit 1968 für die Auswertung der Gemeinschaftsstudie negative und Spurenbefunde ($\leq 0,01\%$) zusammengefaßt."

Legt man nun diesen Maßstab zugrunde, ergeben sich andere Vergleichszahlen: DÖRDELMANN (1969) findet im 10. Schwangerschaftsmonat bei 4% der untersuchten Frauen mehr als 0,01% HbF-Zellen - eine Zahl, die mit der von uns gefundenen exakt übereinstimmt. Die von HÄERING (1968) im 3. Schwangerschaftstrimenon ermittelte Zahl von positiven HbF-Zellbefunden ($> 0,01\%$) lautet 4,4%. Dagegen veröffentlichen HELLER und PFLEIDERER (1969) unter denselben Voraussetzungen die Zahl von 20% positiven Befunden im 3. Trimenon.

Dies ist jedoch nur einer der Punkte, die zu Schwierigkeiten in der Interpretation der Ergebnisse führen können. Denn selbst unter denjenigen Autoren, die ihre Spurenwerte ($\leq 0,01\%$) positiv werten, existieren Unterschiede in der Definition eines "Positivbefundes": So deklarieren ZIPURSKY, CLAYTON, DIETRICH und SULLIVAN bereits Blutausstriche als positiv, die nur eine einzige eindeutig rotgefärbte Zelle enthalten. FREESE und GORDON hingegen fällen das Urteil "positiv" erst dann, wenn sie mehr als eine rote Zelle im Ausstrich

finden. Wie im Kapitel "Methodik" erwähnt, nennen auch wir ein Präparat nur dann $<0,01\%$, wenn es mehr als eine einzige HbF-Zelle enthält.

B. Bei der Frage, ob ein Untersucher zu einem negativen oder positiven Ergebnis kommt, ob er also HbF-Zellen findet oder nicht, spielt mit Sicherheit auch die Dauer der Durchmusterung der Präparate eine Rolle. Allerdings differiert die Methodik der einzelnen Autoren in diesem Punkt weniger: GORDON und DIETRICH mustern jeden Ausstrich 10 Minuten lang durch, während ZIPURSKY und SULLIVAN jeweils zwei Ausstrichen einer Patientin 5 Minuten Zeit widmen. CLAYTON wendet 10 - 15 Minuten Zeit pro Präparat auf. PREISLER und SCHNEIDER (47) geben hingegen an, 30 Minuten Zeit für die Durchmusterung eines Ausstriches zu benötigen. Wir wendeten bei unseren Untersuchungen für jedes Präparat etwa 15 Minuten Zeit auf.

C. Eine ganz entscheidende Frage beim Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Autoren ist es auch, ob das ABO-Blutgruppensystem von Mutter und Fetus berücksichtigt wurde. Denn von zahlreichen Untersuchern wurde festgestellt, daß eine Unverträglichkeit im ABO-System entscheidenden Einfluß auf die Nachweisbarkeit fetaler Erythrozyten im mütterlichen Blut nimmt (1,7,6,17,58). Bei ABO-inkompatiblen Schwangerschaften liegt der Prozentsatz der Frauen mit positivem HbF-Zellbefund niedriger als bei Kompatibilität der Blutgruppen von Mutter und Kind. ALTHOFF und SCHELLONG (1) finden den "Anteil der Frauen ohne nachweisbare fetale Erythrozyten bei den Müttern ABO-heterospezifischer Kinder wesentlich höher (51,8%) als bei den homospezifischen (19,2%)". Dazu heißt es im Forschungsbericht der DFG (58): "Die Ursache für diesen Unterschied besteht wohl kaum darin, daß fetale Erythrozyten bei ABO-Inkompatibilität seltener und in geringerem Ausmaß in

die Mutter übertreten, sondern dürfte ziemlich sicher auf eine beschleunigte Zerstörung der kindlichen Erythrozyten durch die mütterlichen Antikörper des ABO-Systems zurückzuführen sein."

Und KLEIHAUER (36) präzisiert: Bei Inkompatibilität ist die Lebensdauer der fetalen Erythrozyten erheblich herabgesetzt. Sie beträgt zum Teil nur noch ca. 28 Tage. Das heißt also, daß man bei Schwangeren, die mit ihrem Fetus im ABO-Blutgruppensystem inkompatibel sind, erheblich häufiger auf falsch negative Ergebnisse trifft, wenn man nach fetalen Erythrozyten sucht. Bei einer Untersuchung, die sich mit der Häufigkeit des Phänomens "feto-maternale Mikrotransfusion während der Schwangerschaft" befaßt, ist es daher ratsam, nach ABO-kompatiblen und -inkompatiblen Graviditäten zu trennen und letztlich die inkompatiblen Fälle aus der Statistik auszuklammern.

Es muß an dieser Stelle erwähnt werden, daß von den Autoren, die einander in der Tabelle IV gegenübergestellt werden, DIETRICH die einzige ist, bei der die bewußte Unterscheidung "kompatibel - inkompatibel" in den Vergleich mit eingeht. Alle anderen Untersucher beziehen ihre Prozentzahlen auf ein unausgewähltes Patientengut, das sowohl ABO-kompatible wie -inkompatible Fälle beinhaltet. Trotzdem finden sich auch in ihren Arbeiten an anderer Stelle Hinweise auf die Wichtigkeit der genannten Unterscheidung. Für unsere eigenen Untersuchungen ergibt sich aus dieser Differenzierung immerhin ein Unterschied von 2%, gemessen über den gesamten Zeitraum der Schwangerschaft (s. S. 19/20).

5.3) Es wird bereits im Kapitel "Methodik" darauf verwiesen, daß auch der Erwachsene HbF bildet, ja, daß es sogar in der Schwangerschaft physiologischerweise zu

einer Erhöhung der HbF-Produktion kommt, und man aufgrund dessen nicht sicher beurteilen kann, ob eine im Ausstrich gefundene HbF-Zelle wirklich vom Feten stammt oder aber von der Mutter selbst gebildet wurde. Nach PSCHYREMBEL (48) bildet der Fetus frühestens am Anfang des 3. Fetalmonates selbst Erythrozyten.⁺⁾

Tauchen aber schon früher HbF-Zellen im mütterlichen Kreislauf auf, so ist dies wohl nur durch eine Produktion bei der Schwangeren selbst möglich. So interpretieren denn auch HELLER und PFLEIDERER (28) und BETKE (6) zumindest die HbF-Zellbefunde im Beginn einer Schwangerschaft als mütterlicher Herkunft - eine Anschauung, der wir uns anschließen. GORDON (22) führt sogar die positiven HbF-Befunde pränatal, also am Ende der Schwangerschaft, auf eine mütterliche Produktion zurück - mit der Begründung, es habe kein Anhalt für eine feto-maternale Blutung vorgelegen.

5.4) Anhaltspunkte für eine abgelaufene feto-maternale Transfusion können dagegen Veränderungen an der Plazenta geben. Darauf weisen die bereits in der Einleitung zitierten Autoren KLINE sowie BICKENBACH und KIVEL hin, die bei ihren Untersuchungen an Plazenten Zottenrupturen und Anzeichen fetaler Blutungen gefunden haben. Aber auch andere Autoren erwähnen die Möglichkeit einer Beziehung zwischen Plazentaschädigung und Mikrotransfusionen (69). So stellen KUBLI und SPIELMANN fest: "Zwischen der Zahl der Plazentaläsionen und der Menge der im mütterlichen Blut zu findenden fetalen Erythrozyten scheint eine direkte Korrelation zu bestehen." (40) Diese Läsionen existieren also offensichtlich nicht nur bei manifester fetaler Ery-

⁺⁾ anderen Berichten zufolge allerdings bereits im 2. Monat (62,65)

throbblastose, sondern sind auch dann an der Plazenta zu finden, wenn keine Unverträglichkeit der Blutgruppen zwischen Mutter und Kind vorliegt. Die Frage, ob es eine Beziehung gibt zwischen der EPH-Gestose und feto-maternaler Mikrotransfusion, welche beide zu plazentaren Veränderungen führen, möchten wir jedoch offenlassen.

5.5) Im letzten Punkt unserer Erörterungen soll auf den Fall der Patientin A.W. eingegangen werden, dessen Daten im Kapitel "Ergebnisse" festgehalten sind. Diese rh-negative Frau hat trotz eines positiven HbF-Zellbefundes im 1. Schwangerschaftstrimenon keine Antikörper gegen ihr Rh-positives Kind gebildet.

Welches können die Gründe dafür sein?

A. Wie oben dargelegt, ist es nicht möglich, eine sichere Aussage darüber zu machen, ob die bei der Mutter gefundenen "fetalen Erythrozyten" tatsächlich vom Kind stammen. Sollten die in diesem Fall nachgewiesenen HbF-Zellen in Wirklichkeit von der Schwangeren selbst produziert worden sein, so wäre dies ein plausibler Grund dafür, daß eine Sensibilisierung und Antikörperbildung ausgeblieben sind.

B. Sind hingegen die HbF-Zellen tatsächlich vom Fetus auf die Mutter übergetreten, so könnte die transfundierte Blutmenge zu gering gewesen sein, um eine Sensibilisierung herbeizuführen. Denn wie zu Beginn dieser Diskussion dargelegt, wird angenommen, daß es einer bestimmten Mindestmenge bedarf an Antigen, um die Antikörperbildung zu induzieren. Es könnte in diesem Fall allerdings trotzdem zu einer "Ansensibilisierung" der Mutter gekommen sein, deren Konsequenzen sich erst in einer späteren Gravidität zeigen würden: ein erneuter Kontakt mit dem Rh-Antigen - und sei es dann auch nur in kleinsten Mengen - müßte jetzt zwangsläufig

fig zu massiver Antikörperbildung durch die Mutter führen.

Weitere Theorien darüber, wieso trotz Rh-Konstellation in einer Schwangerschaft eine fetale Erythroblastose des Kindes ausbleiben kann, finden sich zu Anfang dieses Kapitels.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden in den Jahren 1972 - 1974 an der Universitäts-Frauenklinik Marburg 243 Ausstriche von Kapillarblut schwangerer Frauen aus allen Zeitbereichen der Gravidität angefertigt und auf HbF-haltige Zellen untersucht. Bei der Auswertung wird unterschieden zwischen Fällen, bei denen die Blutgruppe von Mutter und Fetus kompatibel ist, und solchen, bei denen dies nicht der Fall ist.

Im ersten Trimenon finden sich - bei kompatiblen Blutgruppen - bei 15 %, im zweiten bei 6,5 % und im dritten bei 3,0 % der Schwangeren mehr als 0,01 % HbF-haltige Zellen. Die höchsten Werte liegen im III. und VI. Schwangerschaftsmonat. In rund 60 % der kompatiblen Fälle lassen sich keine HbF-haltigen Zellen nachweisen.

Die gefundenen Ergebnisse werden mit denen anderer Autoren verglichen. Ferner wird auf ihre praktische Bedeutung eingegangen (Erythroblastose, nicht hämolytische Neugeborenenanämie).

Es wird angenommen, daß die HbF-Zahlerhöhung im 1. Trimenon der Schwangerschaft durch Mehrproduktion der Mutter, diejenige im 2. und 3. Trimenon durch feto-maternale Mikrotransfusion zustandekommt.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALTHOFF, W., G. SCHELLONG, M. STAHL: Praktische Probleme bei der Immunprophylaxe der Rh-Sensibilisierung
Münchener Med. Wo. schr. (111) 1969, S. 1386
2. Arbeitsgemeinschaft zur Prophylaxe der Rh-Sensibilisierung: Verhütung des Morbus haemolyticus neonatorum durch Anti-D-Applikation bei der Mutter
DMW (43) 1968, S. 1176 - 1179
3. ARNDT-HANSER, A.: Anti-D Gamma-Globulin Prophylaxe zur Verhütung der Neugeborenenerythroblastose
Ärzteblatt Rheinland-Pfalz (22) 1969
4. ASCARI, W. Q., P. LEVINE, W. POLLACK: Incidence of Maternal Rh-Immunization by ABO Compatible and Incompatible Pregnancies
Brit. Med. J. 1969, p. 399 - 401
5. BENZ, B., O. PREISLER, K. BETKE: Über das Vorkommen von kindlichem Blut im Retroplazentalblut
Klin Wschr. 1957, S. 1089
6. BETKE, K., K. NIERHAUS: Fetales Haemoglobin und fetale Erythrozyten im mütterlichen Blut während der Schwangerschaft und unter der Geburt
Münchener Med. Wo. schr. (110) 1968, S. 509
7. BICKENBACH, W., F. KIVEL: Mikroskopische Untersuchungen an Erythroblastoseplazenten
Arch. Gyn. (177) 1950, S. 559
8. BRAUN, M.: Fetale Erythrozyten im mütterlichen Blut nach der Entbindung
Inaug. Diss. Marburg 1971
9. Broschüre "Anti-Rh(D)-Globulin" der Behringwerke, Marburg
10. Broschüre "Anti-Rh 200" der Firma BIOTEST-Serum-Institut GmbH, Frankfurt
11. BUBE, F. W.: Mehrjährige Erfahrungen mit proteolytischen Fermenten bei der serologischen Diagnostik der

ABO-Erythroblastose

Med.Welt 1970, S.73 - 75

12. CASSADY, G., J. CAILLETEAU, D. LOCKARD, R. MILSTEAD: The Hazard of Fetal Maternal Transfusion After Trans-abdominal Amniocentesis
Am.J.Obst.Gynec. Vol.99(2)1967, p.284 - 288
13. CHARLES, A.G., E.A. FRIEDMAN: Rh Isoimmunization and Erythroblastosis Fetalis
Butterworths, London, 1969
14. CHOWN, B.: The Fetus can Bleed
Am.J.Obst.Gynec.(70)1955, p.1298
15. CHRISTENSEN, J.: Haemoglobin F during Pregnancy and Delivery
J.Obst.Gynaec.Brit.Cwlth.(69)1962, p.757 - 760
16. CLAYTON, E.M., W.D. FELDHAUS et al.: Fetal Erythrocytes in the Maternal Circulation of Pregnant Women
Obst.a.Gynec.(23)1964, p.915 - 919
17. COHEN, F., W.W. ZUELZER: The Transplacental Passage of Maternal Erythrocytes Into the Fetus
Am.J.Obst.Gynec.(93)1965, p.566 - 569
18. DIETRICH, E.: Fetale Erythrozyten im Blut von Schwangeren und Wöchnerinnen bei Kompatibilität und Inkompatibilität der Blutgruppen von Mutter und Kind
Inaug.Diss.Freiburg 1964
19. DÜRDELMANN, P., E. FRAUENRATH: Zur Einschwemmung fetaler Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf
Geb.hilfe u.Fr.heilk.(29)1969, S.50
20. DÜRDELMANN, P.: Tagungsbericht der mittelhheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie vom Juni 1967
Geb.hilfe u.Fr.heilk.1968
21. FREDA, V.J.: Haemolytic Disease of the Newborn
Textbook of Obst.a.Gynec., II.Edition 1966, p.314
22. FREESE, U.E., J.H. TITEL: Demonstration of Fetal Erythrocytes in Maternal Circulation

Obst.a.Gynec.(22)1963, p.527 - 532

23. GORDON, H., S.K.BHOYROO: Study of Foetal Erythrocytes in the Maternal Circulation During the Antenatal Period
J.Obst.Gynaec.Brit.Cwlth.(73)1966, p.571
24. GRIFFIN, W.T.: Occult Fetal-maternal Transfusion
Am.J.Obst.Gynec.(105)1969, p.993
25. GUNSON, H.H.: Neonatal Anemia Due to Fetal Hemorrhage into the Maternal Circulation
J.Pediatrics(54)1959, p.602
26. GUSDON, J.P., N.H.LEAKE: Amniotic Fluid Analysis in Erythroblastosis
North Carolina Med.J.1970, p.225 - 228
27. HAERING im Tagungsbericht der 3. Arbeitstagung zur Prophylaxe der Rhesussensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D
Geb.hilfe u.Fr.heilk.(28)1968, S.587
28. HAMPERL, H.: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie
Springer-Verlag, 1968, S.346
29. HELLER, S., A.PFLÜDNERER: Erythrozyten mit fetalem Hämoglobin bei Schwangeren
Geb.hilfe u.Fr.heilk.(29)1969, S.366 - 373
30. DAHR, P.: Die Beurteilung blutgruppenserologischer Befunde bei Verdacht auf ABO-bedingte Erythroblastose
Med.Welt(45)1969, S.2428 - 2430
31. Da RUGNA in "Neuere Gesichtspunkte zur Prophylaxe, Diagnose und Therapie des Morbus Haemolyticus Neonatorum"
S.Karger AG, Basel, 1966
32. DIENST, A.: Über die Ursachen der Eklampsie
Zbl.Gynäk.(29)1905, S.352
33. HOLTORFF, J. et al.: Die Bedeutung einer zentralen Betreuung der im Rh-System sensibilisierten Frauen

- für die Prophylaxe des Mhn
Zbl.Gynäk.(207)1969, S.629 - 647
34. KINDLER,M.: Erythroblastose-Prophylaxe
"Die gelben Hefte"(11)1966, S.458 - 465
35. KLEIHAUER,E.,H.BRAUN,K.BETKE: Demonstration von
fetalem Hb in den Erythrozyten eines Blutaussstrichs
KlinWschr.(35)1957, S.637
36. KLEIHAUER,E.: Fetales Hämoglobin und fetale Ery-
throzyten
Beih.z.Archiv f.Kinderheilk.(53)1966
37. ders. und G.BRANDT: Zur Lebensdauer fetaler Ery-
throzyten im mütterlichen Kreislauf nach fetoma-
terner Transfusion
KlinWschr.(42)1964, S.458
38. KLINE,B.S.:Microscopic Observations of the Placen-
tal Barrier in Transplacental Erythrocytotoxic Ane-
mia (Erythroblastosis Fetalis) and in Normal Preg-
nancies
Am.J.Obst.Gynec.(56)1948, p.226
39. KÖRBER,E.: Über Differenzen des Blutfarbstoffes
Inaug.Diss.Dorpat 1866, zit.nach Betke, Erg.inn.
Med.(9)1958, S.437
40. KRIEGER und WELSCH im Tagungsbericht der 3.Arbeits-
tagung zur Prophylaxe der Rhesussensibilisierung
mit Immunoglobulin-Anti-D
Geb.hilfe u.Frheilk.(28)1968, S.579
41. KUBLI,F.,W.SPIELMANN: Morbus hämolyticus - antena-
tale Aspekte
Geb.hilfe u.Fr.heilk.(II)1967, S.1051 - 1069
42. LEVINE,P.: Isoimmunization in Pregnancy, its Poss-
ible Bearing of an Etiology of Erythroblastosis Fe-
talis
J.Am.Med.Ass.(116)1941, p.825
43. ders.: Prevention and Treatment of Erythroblasto-
sis Fetalis

- Ann.New York Academie of Sciences, p.234 - 240
44. LORBEER,H.,J.SCHNEIDER: Der quantitative Nachweis von HbF-Zellen in einem Blutaussstrich
Ärztl.Labor(11)1965, S.313
 45. MANNHERZ,K.H.: Fetomaternale Blutung als Ursache von Neugeborenenanämien
Zbl.Gynäk.(82)1960, S.1252
 46. NAESLUND,J.,G.NYLIN: Investigation of Permeability of Placenta With Aid of red Corpuscles Tagged with Radioactive Phosphorus, 1946
 47. NILSSON,B.A.: Morbus Haemolyticus Neonatorum Due to RhImmunization
Acta Obstet.Gynec.Scandinav.(44)1965
 48. PREISLER,O.,J.SCHNEIDER (s.Nr.31)
 49. PSCHYREMBEL,W.: Praktische Geburtshilfe
W.de Gruyter-Verlag, 14.Aufl., S.735
 50. QUEENAN,J.T.,E.GOETSCHER: Amniotic Fluid Analysis for Erythroblastosis Fetalis
Obst.Gynec.(82)1968, p.120 - 133
 51. ROTHE,J.: Gesundheitsschutz und peripartale Mortalität
VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968
 52. RUCKNAGEL,D.L.,A.J.CHERNOFF: Immunological Studies of Hemoglobins III. Fetal Hemoglobin Changes in the Circulation of Pregnant Women
Blood 10,1955, p.1092
 53. SCHNEEWEISS,B.,C.WERNITZ: Untersuchungen zur Pathogenese der ABO-Inkompatibilität der Neugeborenen
Zbl.Gynäk.(89)1967, S.1269 - 1275
 54. SALING,E.: Pränatale Feststellung der Erythroblastose
Geb.hilfe u.Fr.heilk.(21)1961, S.694 - 696
 55. SCHELLONG,G.: Indikationen zur Austauschtransfusion

- Mitteilungen der Firma BIOTEST-Serum-Institut zum
2. Bremer Bluttransfusionsgespräch (25)1967
56. ders.: Grundlagen der Anti-D-Prophylaxe
Mitteilungen der Firma BIOTEST-Serum-Institut zum
Frankfurter med.Forum (31)1971
57. SCHNEIDER, J., O. PREISLER: Die Prophylaxe der Rhesussensibilisierung mit Immunglobulin-Anti-D
Ärztl.Forschung (XXI) 1967, S.414 - 420
58. SCHNEIDER, J. (s.Nr.27)
59. ders. und S.J. BRINKMANN: Forschungsbericht Rhesusfaktor negativ
Harald Bold-Verlag KG, Boppard 1973
60. SCHNEIDER, W.: Zur Wirkungsweise der Immunprophylaxe mit Immunglobulin-Anti-D
Geb.hilfe u.Fr.heilk.(29)1969, S.199
61. SCHUBERT, W.: Die Entwicklung der Immunprophylaxe des Morbus hämolyticus neonatorum mit Anti-D-Immunglobulin in der DDR
Bezirksinstitut für Blutspende- und Transfusionswesen Halle, 1969
62. SPIELMANN, W. (s.Nr.31)
63. STOLP, W. et al.: Stand der Rhesusprophylaxe in der BRD
Geb.hilfe u.Fr.heilk.(32)1972, S.762 - 772
64. STURGEON, P., E.R. JENNINGS: Anti- γ -Globulins in Women Treated With Anti-Rh- γ -Globulin
Transfusion(8)1968, p.343 - 344
65. SULLIVAN, J.F., E.R. JENNINGS: Transplacental Fetal-maternal Hemorrhage
Am.J.Clin.Path.(46)1966, p.36 - 42
66. THOMSEN, K. et al.: Übertritt fetaler Erythrozyten nach Fehlgeburten
Fortschr.d.Med.(86)1968, S.748 - 749
67. TITZE, W., W. BIECHTELER: Auftreten abnorm hoher Antikörper-(Anti-D-)Titer bei einer Erstschwangeren

Med.Klinik(63)1968, S.176 - 177

68. VAN DE PUTTE,RENAER,VERMYLEN: Counting Fetal Erythrocytes as a Diagnostic Aid in Perinatal Death and Morbidity
Am.J.Obst.Gynec.(114)1972, p.850
69. WELSCH,H.: Zur Frage der Antikörperbildung im Gm-System nach postpartaler Anti-D-Prophylaxe
Ber.13.Tagg.dtsch.Ges.Bluttransf., Graz 1968. Bibl. haematol.(32), S.319 - 323
70. WENTWORTH,P.: A Placental Lesion to Account for Foetal Hemorrhage into the Maternal Circulation
J.Obst.Gynaec.Brit.Cwlth.(71)1964, p.379
71. WIENER,A.S.,K.LANDSTEINER: An Agglutinable Factor in Human Blood Recognized by Immune Sera for Rhesus Blood
Proc.Soc.exp.Biol.Med.(N.Y.) (43)1940, p.223
72. ders.: Diagnosis and Treatment of Anemia of the New-born Caused by Occult Placental Hemorrhage
Am.J.Obst.Gynec.(56)1948, p.717
73. WHITE,C.A.: New Method for Control of Immunologic Problems from the Rh-Incompatible Pregnancy
L.Iowa Med.Soc.(60)1970, p.13 - 15
74. WOODROW,J.C. et al.: Prevention of Rh-Haemolytic Disease: A Third Report
Brit.Med.J.(1)1965, p.279 - 283
75. ZIPURSKY,A.J. et al.: The Transplacental Passage of Foetal red Blood-cells and the Pathogenesis of Rh-Immunization during Pregnancy
Lancet 1963, p.489 - 493

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Buchholz danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Förderung und Unterstützung, die er mir und meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Ferner danke ich Herrn Dr. K. Gössel für seine wertvollen Anregungen und seine Hilfsbereitschaft in allen die Arbeit betreffenden organisatorischen Fragen.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitern des klinischen sowie des cytologischen Labors meinen Dank aussprechen, insbesondere Frau Werner, die mich mit der Technik der Präparatanfertigung und -beurteilung vertraut machte.

Abschließend, aber nichtsdestoweniger, danke ich Herrn Prof. Dr. A. Huch für die freundliche Übernahme des Co-Referates.

Lebenslauf

Am 2.1.1951 wurde ich, Anita Schmidt, als Tochter des Assistenzarztes Dr. Woldemar Nissen und dessen Ehefrau Wanda in Heidelberg geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1957 - 1960 in Stuttgart, von 1960 - 1961 in Bad Soden-Salmünster. 1961 wechselte ich für 2 Jahre auf die Mittelschule Salmünster über und besuchte darauf von 1963 - 1969 das Gymnasium in Gelnhausen. Hier bestand ich am 18.6.1969 mein Abitur.

Im Wintersemester 1969 begann ich in Marburg mit dem Medizinstudium. Im Sommer 1970 bestand ich hier mein Vorphysikum, im Winter 1972 das Physikum.

Mit meiner Dissertation begann ich im Herbst 1972.

Im Sommer 1973 erfolgte die Eheschließung mit dem Diplom-Physiker Klaus Schmidt.

Im Sommer 1975 meldete ich mich zum medizinischen Staatsexamen und bestand dasselbe am 9.12.1975.

Vom 1.3.1976 - 30.6.1976 war ich als Medizinalassistentin in der Dermatologischen Klinik der Universität Marburg tätig, vom 1.8. - 30.11.1976 in der Medizinischen Klinik Marburg.

Am 1.12.1976 begann ich meine Medizinalassistenten-Stelle auf der chirurgischen Abteilung des Herz-Jesu-Krankenhauses in Fulda.

Meine akademischen Lehrer an der Universität Marburg
waren:

Amon, Buchholz, Castenholz, Daume, Dehnicke, Dimroth,
Dölle, Dombrowski, Eißner, Friederich, Haberich, Ha-
melmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Hering, Hort,
Huch, Jacob, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Ko-
ransky, Linneweh, Maroske, Martini, Petri, Pots, Rich-
ter, Rohen, Rupec, Schleyer, Schmid, Schneider, Sie-
gert, Solcher, Straub, Thoenes, Uhlarik, Walcher,
Wehrmeyer

